Aus der Medizinischen Klinik der Universität Bonn.
(Direktor: Geh.-Rat Prof. Dr. C. Hirsch.)

Der gegenwärtige Stand unserer Kenntnisse von der Lymphogranulomatosis.

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde
der
Hohen medizinischen Fakultät
der
Rhein. Friedrich-Wilhelms-Universität zu Bonn.

Vorgelegt am 9. Juli 1928
von
Leo Martens
aus
Weeze.

Bonn 1929
Paul Kubens, Buchdruckerei, Blücherstraße 19.

Gedruckt mit Genehmigung
der Medizinischen Fakultät Bonn.

Referent: Prof. Dr. C. Hirsch.

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Der gegenwärtige Stand unserer Kenntnisse der Lymphogranulomatosis.

A. Einleitung:
Geschichtlicher Ueberblick.
B. Hauptteil:
Unsere gegenwärtigen Kenntnisse der Lymphogranulomatose.
I. Klinik der Lymphogranulomatose.
a) Symptomatologie,
b) Differentialdiagnose,
c) Prognose,
d) Therapie.
II. Pathologische Anatomie.
a) makraskopischer Befund,
b) mikroskopischer Befund.
III. Aetiologie.
C. Schluss:
Kurze Zusammenfassung.
D. Literatur.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41548917_0018

Die mit »Lymphogranulomatosis« bezeichnete Krankheit ist in der Literatur unter verschiedenen Namen verborgen. Bei Malpighi und Morgagni finden sich bereits anatomische Beschreibungen, die sich mit grosser Wahrscheinlichkeit auf diese Krankheit beziehen lassen.

Genaueres erfahren wir erst durch den Engländer Hodgkin, der im Jahre 1832 unter dem Titel »On some morbid appearances of the obsorbent glands and spleen« 7 Krankheitsfälle beschrieb, die alle durch eine mehr oder weniger ausgedehnte Lymphdrüsenschwellung sowie durch eine Milzvergrösserung ausgezeichnet waren.

Wenngleich diesen 7 Krankheitsfällen einige Hauptsymptome gemeinsam waren, so unterliegt es doch keinem Zweifel mehr, dass Hodgkin ganz heterogene Krankheiten zusammenfasste«.

Darauf hat schon Virchow hingewiesen, der in seinem Buche »Die krankhaften Geschwülste« schreibt, »leider ist seine (Hodgkin) Zusammenstellung wenig kritisch, denn es finden sich darunter tuberkulöse, krebsige und möglicherweise syphilitische Fälle, der Rest ist wenig genau beschrieben«.

Vielleicht sind aber doch zwei oder drei Fälle darunter gewesen, die dem heutigen Krankheitsbilde entsprechen.

In der Folgezeit veröffentlichte Wilks ähnliche Beobachtungen, wie Hodgkin sie gemacht hatte, und

er glaubte, durch die Bezeichnung »Anaemia sive cachexia lymphatica« diese eigenartige Krankheit genügend charakterisiert zu haben. Später schlug er dann den Namen »Hodgkin disease« Hodgkin'sche Krankheit vor. Diese Bezeichnung hat sich bis heute noch erhalten.

Wilks war es auch, der feststellte, dass bei diesen Erkrankungen keine Vermehrung der weissen Blutkörperchen vorhanden sei, wodurch die Abgrenzung gegen Leukaemie sehr erleichtert wurde.

Wenig klärend war auch die Aufstellung des Begriffes der Pseudoleukaemie durch Cohnheim im Jahre 1865. Mit Pseudoleukaemie bezeichnete er ein Krankheitsbild, bei welchem »kaum einer der anatomischen Befunde, welche die Leukaemie zu begleiten plegt« fehlt, »ohne dass dabei die farblosen Zellen des Blutes die geringste Vermehrung erfahren«.

Unter dem Sammelbegriff »Pseudoleukaemie« wurde nun alles veröffentlicht, was durch multiple Lymphdrüsenschwellung und Milztumor ohne auffällige Veränderung des Blutbildes ausgezeichnet war.

Wunderlich machte schon in einer Veröffentlichung aus dem Jahre 1866, die er unter dem Titel »Pseudoleukaemie, Hodgkin'sche Krankheit oder multiple Lymphadenome« herausgab, darauf aufmerksam, dass in der bisherigen Kasuistik multipler Lymphdrüsenschwellungen manches nicht identische, heterogene zusammengefasst wurde.

Nicht besser war der von Billroth im Jahre 1869 vorgeschlagene Name »Malignes Lymphom«. Er wurde in gleicher Weise wie viele andere Namen, (»Adenie Trousseau, Desmoidkarzinom Schulz«), für ganz verschiedenartige Krankheitsprozesse gebraucht.

Dann gelang es Kundrat 1893 aus der Vielheit klinisch ähnlicher Erkrankungen, die auch anatomisch noch völlig ungeklärt waren, einen Krankheitsprozess

anatomisch histologisch scharf abzugrenzen, den er mit der Bezeichnung »Lymphosarkomatose« belegte.

1898 folgte dann die Veröffentlichung der Sternberg'schen Untersuchungsergebnisse. An Hand von 13 Fällen wies Sternberg eine klinisch durch Lymphdrüsenvergrösserung und Milzschwellung charakterisierte Erkrankung nach, die durch einen ganz bestimmten histologischen Befund gekennzeichnet war, auf Grund dessen man mit Sicherheit die aus anderen Ursachen entstandenen Lymphdrüsenschwellungen abgrenzen konnte.

Auf der 7. Tagung der deutschen pathologischen Gesellschaft wollte Chiari, um endlich Klarheit zu schaffen, den durch die Sternberg'schen Untersuchungen festg legten Krankheitsprozess mit »Morbus Hodgkin« bezeichnen. Dieser Vorschlag wurde abgelehnt, statt dessen führte man den Ausdruck »Lymphogranulomatosis« ein.

Klinischer Verlauf.

Die Lymphogranulomatosis bevorzugt das jugendliche und mittlere Lebensalter und sie soll nach einigen Autoren bei Männern häufiger auftreten als bei Frauen. So waren nach Lubarsch von 9 Fällen in den Jahren 1911 bis 1914 drei weiblich und sechs männlich, von 28 Fällen aus den Jahren 1915—1918 zwei weiblich und sechsundzwanzig männlich.

Sternberg hat an einem relativ grossen Material nicht den Eindruck gewonnen. dass das männliche Geschlecht überwiegend beteiligt ist, kann aber keine zahlenmässige Belege anführen.

Die klinischen Symptome sind ausserordentlich verschieden und mannigfaltig, und es bereitet Schwie-

rigkeiten, die essentiellen Symptome von den accidentellen zu trennen. Im Vordergrunde der Erkrankung stehen die Lymphdrüsenschwellungen. Diese beginnen meist langsam und schmerzlos, manchmal aber geht die Vergrösserung auch sehr rasch vorwärts, wobei dann die Drüsen erheblich empfindlich werden. Anfänglich ist nur eine einzige Lymphdrüse oder eine Drüsengruppe an Hals, Nacken, in der Schlüsselbeingrube, Achselhöhle, Inguinalgegend betroffen. Praedilektionsstelle soll das hintere Nackendreieck sein, doch wird von anderen Autoren auch die regio submaxilaris genannt.

Ganz unmerklich können auch die mediastinalen oder mesenterialen Lymphdrüsen erkranken. Lange Zeit kann die Erkrankung auf einen Herd beschränkt bleiben. Allmählich werden dann die Drüsen in der Nähe beteiligt, der Prozess geht auf die andere Körperseite über, andere Körperregionen werden beteiligt. Die Generalisierung tritt aber gewöhnlich erst im Spätstadium ein, mit ihr findet eine erhebliche Verschlimmerung des Allgemeinbefindens statt.

Die Drüsen gleichen zunächst tuberkulösen Affektionen, sie sind von weicher Konsistenz, bleiben zuerst isoliert und frei beweglich.

Durch periadenitische Entzündungen verbacken die Drüsen miteinander, und damit kommt es zur Bildung mächtiger Konglomerate, die Kindskopfgrösse erreichen können. Charakteristisch ist es, dass selbst bei ganz enormer Grösse der Schwellungen die darüber liegende Haut gar keine Veränderungen zeigt; sie ist nicht verdickt, kann gut abgehoben werden, ist niemals gerötet oder fistulös.

In einigen seltenen Fällen wurden Vereiterungen der Drüsen beobachtet; diese aber waren stets durch sekundäre Infektion hervorgerufen (operativer Eingriff).

Die Drüsen verlieren meistens im späteren

Stadium ihre weiche Konsistenz; sie verhärten allmählich. Diese Verhärtung, die mit einer Volumverminderung einhergeht, kann sich bis zur Knorpelhärte steigern.

Die durch die grossen Lymphdrüsenpakete hervorgerufenen mechanischen Störungen können ausserordentlich mannigfaltig sein. So werden durch Druck auf Venen Oedeme und Cyanose beobachtet. Kompression von Nerven verursachen Neuralgien und Lähmungen, namentlich soll die Rekurrenslähmug bei mediastinalen Tumoren relativ häufig sein. Drüsenkonvolute am Halse bedingen manchmal Kompressionserscheinungen an Larynx und Trachea verbunden mit qualvollen dyspnoischen Zuständen. Sogar der Erstickungstod durch Verlegung der Atemwege ist öfter beschrieben worden.

Intraabdominelle Tumoren können durch Verlegung der Gallenwege Ikterus oder durch Pfortaderstauung Ascites hervorrufen.

Es mag genügen, diese wenigen meschanisch bedingten Symptome zu erwähnen; die Möglichkeiten sind damit freilich noch lange nicht erschöpft.

Eine Milzvergrösserung soll fast stets bei der Lymphogranulomatosis vorhanden sein. Zwar erreicht sie niemals solche Grade, wie bei der Leukaemie und der Aleukaemie, doch sind Vergrösserungen, die Nabelhöhe erreichen, keine Ausnahme.

Nach dem Material von Matthes war in 30 Prozent der Fälle ein Milztumor nicht nachweisbar.

Besteht eine Milzschwellung, so ist sie durch Palpation gut nachzuweisen, sie fühlt sich derb an, und manchmal lassen sich oberflächliche Unebenheiten durchtasten.

Mit dem Fortschreiten der Erkrankung kommt es zu Abmagerung, verbunden mit Appetitlosigkeit, Mattigkeit, starkem Krankheitsgefühl. Diese Allge-

meinerscheinungen stellen sich erst meist einige Monate nach dem Auftreten der Drüsenschwellungen ein, namentlich werden sie erst durch das später auftretendn Fieber hervorgerufen oder verstärkt.

Fieber ist eine häufige Begleiterscheinung der in Rede stehenden Krankheit.

Gowers hat im Jahre 1879 nachdrücklich auf dieses Symptom hingewiesen. Er unterschied drei verschiedene Typen:

1. das kontinuierliche,
2. das intermittierende,
3. das remittierende Fieber.

Mit diesen verschiedenen Fieberkurven glaubte man eine Zeitlang eine differantialdiagnostische Handhabe zu besitzen, doch abgesehen davon, dass man auch ganz unregelmässige Fieberzustände oder vollkommen fieberfreie Erkrankungen beobachtete, so verloren sie sofort an diagnostischem Wert, als man diesem Fieber auch bei Affektionen anderer Art, z. B. der Lymphosarkomatose begegnete.

Am interessantesten verhalten sich die Erkrankungen mit intermittierenden Fiebertypus. Hierbei beobachtet man nach einem allmählichen Temperaturanstieg eine hohe Continua über 1—3 Wochen, danach kritische oder lytische Temperatursenkung mit folgendem fieberfreien Intervall, in dem sogar subnormale Temperaturen vorkommen. Solche Fieberperioden können sich 10—20 mal wiederholen, und bei jedem erneuten Fieberzustand findet sich eine Verschlechterung des Allgemeinzustandes.

Pel und Ebstein machten zuerst Mitteilung über einen mit derartigem Fieber begleiteten Krankheitsfall, den Ebstein als »chronisches Rückfallfieber« bezeichnete. Dieser Autor nahm an, dass es sich um eine neue Infektionskrankheit handelte, musste aber später erkennen, dass dieses chronisch

intermittierende Fieber manchen Fällen der Lymphogranulomatosis eigen ist.

Sehr viel Aufmerksamkeit hat man dem Verhalten des Blutbildes bei der Lymphogranulomatosis geschenkt.

Es hat sich gezeigt, dass eine konstante Veränderung nicht gefunden wird, dass die Befunde ausserordentlich wechseln. Am häufigsten begegnet man wohl einer Leucocytose, und zwar dominieren meistens die neutrophilen, manchmal auch die eosinophilen Leukocyten.

Die Lymphocyten sind meist absolut vermindert.

So stellte Fabian, der die haematologischen Befunde in der Literatur gesichtet hat, fest, dass in den meisten Fällen eine absolute neutrophile Leukocytose vorhanden ist. In 1/5 der Fälle war das Blutbild unverändert, oder es fand sich eine Leukopenie, in 1/4 der Fälle wurde Eosinophilie beobachtet. Die Leukocytose kann recht erheblich werden. So hat Naegeli in 6 eigenen Beobachtungen höchste Werte von

41000, 45000, 46000,
48000, 50000, 45400,

In der Literatur finden sich noch höhere Werte.

Die Leukopenie soll namentlich bei abdomineller Lymphogranulomatosis zu finden sein.

Als recht wichtigen Befund führt Naegeli dann noch den Nachweis schwerer toxischer Veränderungen an den Kernen der neutrophilen Leukocyten an.

Eine Anaemie kann lange oder dauernd fehlen. In späteren Stadien kommt es aber doch vielfach zu mittelhochgradiger, ja manchmal zu schwerster Form der Anaemie.

Beachtenswert ist an der Haut ein mitunter als Frühsymptom auftretender Pruritus. Er befällt vielfach zuerst die Extremitäten, häufiger sind es die unteren Gliedmassen. Nach und nach verbreitet er

sich über den ganzen Körper und er kann sich zu ausserordentlicher Heftigkeit steigern.

Paltauf fasst ihn als Autointoxikation von Reizstoffen auf, die durch Zerfall in den Drüsentumoren entstanden sind.

Auch Hautverfärbung wird beobachtet; vielfach handelt es sich um dunkelbraune Pigmentationen, die manchmal den Ton der Addison'schen Erkrankung annehmen und die Mundschleimhaut nie beteiligen. Eine Schädigung des plexus solaris durch retroperitonale Lymphome soll Ursache dieser Broncefärbung sein.

Von unspezifischen Affektionen wären dann noch dte lichenartigen, urtikariellen und masernähnlichen Exantheme zu nennen Selten kommt es zur Entwicklung des spezifischen Granulationsgewebes. Gross beobachtete zuerst in der Haut des Thorax einen linsen- bis walnussgrossen, braunroten, teilweise exulcerierten Knoten, der histologisch das spezifische Granulationsgewebe zeigte. Seither sind mehrere Fälle mitgeteilt worden.

Bemerkenswert ist weiterhin die Neigung zu Schweissen, die sehr häufig auch bei mässiger Temperatursteigerung ungewöhnliche Grade erreichen.

Der Vollständigkeit halber ist noch zu erwähnen, dass man im Harn manchmal Albumen findet und dass die Diazoreaktion nach Ehrlich vielfach positiv ist.

Einige Worte noch über die isolierte intestinale Lymphogranulomatosis.

Schlagenhaufer lenkte zuerst die Aufmerksamkeit auf diese seltene Lokalisation im Verdauungstraktus, der bis dahin stets frei gefunden wurde.

In der Versammlung deutscher Naturforscher und Aerzte in Wien 1913 zeigte er Präparate eines Falles von fast ausschliesslicher Lymphogranulomatosis des

Magen-Darmkanals. Nachher sind eine ganze Reihe von ähnlichen Beobachtungen gemacht worden; ich erwähne nur die Veröffentlichungen von Catsaras Georgantas, Eberstadt, Josselin de Jong, Lange, Sussig.

In all diesen Fällen herrschte klinisch ein vollkommen unklares Krankheitsbild vor, das entweder durch Diarrhoen oder Blutungen den Verdacht einer Colitis oder eines Tumors erweckte. Perforation des lymphogranulomatösen Geschwürs mit nachfolgender Peritonitis wurde als ulcus ventriculi oder duodeni perforans gedeutet. Die äusserlich tastbaren Drüsen waren in allen Fällen nicht geschwollen. Meist bestand unregelmässiges Fieber und in einigen Fällen auch ein quälender Pruritus.

Differentialdiagnose.

Die Differentialdiagnose macht namentlich zu Beginn der Erkrankung grosse Schwierigkeiten. Die Abgrenzung gegen Leukaemie ist durch das Blutbild möglich. Gegenüber Aleukaemie, der Lymphosarkomatose, der Tuberkulose wird man vielleicht mit Hilfe eines eventuellen Pruritis und einer positiven Diazoreaktion, sicher aber erst durch histologische Untersuchung einer excidierten Drüse zur Erkenntnis des Krankheitsbildes kommen. Die syphilitischen Granulome werden durch eine positive Wassermann'sche Reaktion angezeigt. In den Fällen von abdomineller Lokalisation mit Fieber intermittierenden Charakters, Milzvergrösserung und Leukopenie muss ein Unterleibstyphus ausgeschlossen werden.

Prognose.

Die Prognose ist quoad vitam et sanationem infaust. Es gibt zwar mehrere chronische Verlaufsarten, die sich über Jahre hinstrecken, und mehr akute Formen, die in einigen Monaten ad Exitum führen. Im allgemeinen erfolgt der Tod unter dem Bilde schwerster Anaemie und Cachexie.

Therapie.

Die operative Behandlung verspricht absolut keinen Erfolg, da stets neue Lymphdrüsen erkranken. Am meisten verwandt wird das Arsen, entweder rein oder mit Eisen verbunden; per os in Form der Fowler'schen Lösung oder als Pillen, auch subcutan gespritzt vermag Arsen das Wachstum vielleicht etwas zurückzuhalten.

v. Angerer sah in vereinzelten Fällen durch Injektion von Fowler'scher Lösung in die Drüsensubstanz selbst erhebliche Verkleinerungen der Drüsen mit Besserung des Allgemeinbefindens.

Bessere Resultate sind mit Hilfe der Radiotherapie zu erzielen. Nach Wetterer ist durch Felderbestrahlung der Lymphdrüsen und der Milz in Einzeldosen von 5-10 H und 2 mm Aluminiumfilter fast stets ein Zurückgehen der Drüsenpakete und der Milzschwellung mit Besserung des Allgemeinbefindens zu beobachten. Dauerheilungen allerdings durch Röntgenbestrahlungen liegen bisher nicht vor. Doch soll ein einmal erreichtes gutes Resultat länger vorhalten als bei der chronischen Leukaemie.

Pathologische Anatomie

Makroskopischer Befund.

Ebenso vielgestaltig wie das klinische Bild der Lymphogranulomatose ist auch der pathologisch-anatomische Befund.

Die makroskopische anatomische Diagnostik bereitet in allen den Fällen, wo typische Veränderungen der Lymphknoten vorliegen, wo die Milz ein charakteristisches Aussehen hat, keine wesentlichen Schwierigkeiten. Anders ist es wenn die Lymphogranulomatose mit der Tuberkulose kombiniert ist, oder wenn ausgedehnte lymphogranulomatöse Prozesse in Milz, Leber, Niere u. s. w. zu finden sind, die den Eindruck eines metastatischen bösartigen Tumors erwecken. Dann vermag nur die mikroskopische Untersuchung sicheren Aufschluss zu geben.

Immer und am auffälligsten verändert sind die Lymphdrüsen. Je nach Ausdehnung des Prozesses sind die Drüsen des Halses, der Schlüsselbeingrube, der Achselhöhle, des Mediastinums, des Mesenteriums und der Inguinalgegend betroffen. In den entsprechenden Regionen finden wir die Drüsen im vorgeschrittenen Stadium durch Kapselentzündung zu grossen Paketen verbacken. Anfänglich sind die Drüsen noch frei gegeneinander verschieblich, sie sind dann bis hühnereigross und von weicher Konsistenz. Auf der Schnittfläche erscheinen sie im weichen Stadium »feucht, grau-rötlich bis grau-gelb oder grau-weiss, gelegentlich kleinhöckrig, und was sehr charakteristisch ist, wenn auch nicht immer vorhanden, oft von specki-

gen, trüben, zaekigen oder landkartenartigen, gelben Nekroseherden durchsetzt«. (Kaufmann)

Die älteren Drüsen sind hart und klein, im Schnitt »glasig, fischfleischähnlich grauweiss, oft homogen oder zeigen nekrotische Einsprengungen oder kleine bräunliche Flecke von eisenhaltigem Pigment.« (Kaufmann Lehrbuch der spez. pathol. Anatomie)

Auffällig und charakteristisch ist das Aussehen der Milz. Wenn auch nicht in allen Fällen betroffen, so zeigt sie doch in der Mehrzahl der Erkrankungen typische Veränderungen. Gewöhnlich ist die Milz erheblich vergrössert. Dabei fühlt sie sich recht fest an und hat eine glatte oder bucklige Oberfläche. Die Schnittfläche bietet meist »ein ganz eigenartiges buntes Bild, in dem sich von der dunkelroten Pulpa kleinere und grössere, oft recht umfangreiche, verschieden gestaltete, grauweisse, rot gesprengkelte und gefleckte, ziemlich gut abgegrenzte Knötchen Knoten und Streifen deutlich abheben und über die Schnittfläche vortreten. Diese eigenartige Marmorierung hat zum Vergleich mit Porphyr oder auch Bauernwurst Veranlassung gegeben.« (Sternberg kl. Wochenschrift 1925)

Granulationsgewebe findet sich aber nicht nur im lymphatischen System, sondern es sind fast in allen Organen kleinere oder grössere Herde gefunden worden.

In der Schleimhaut des Magen-Darmkanals und der Trachea zeigen sich bei allgemeiner Lymphogranulomatose relativ häufig zahlreiche kleine, rötlichweisse Knötchen.

In der Leber und in der Niere sind knötchenförmige Einlagerungen ebenfalls recht häufig zu sehen. Seltener lokalisiert sich die Lymphogranulomatose im Herzmuskel, in der Stammuskulatur, in der Nebenniere, im Pankreas oder in den Meningen.

Bei der isolierten intestinalen Lymphogranulomatose, also bei den Fällen, wo der entzündliche Prozess sich vorwiegend oder ausschliesslich im Magen-Darmkanal lokalisiert, trifft man »eigenartige, ziemlich charakteristische Geschwüre mit harten, wallartig aufgeworfenen Rändern und einem mit krümmelichen Detritus bedeckten oder gereinigten Grund (Sternber kl. Wochenschrift 1925) in den oberen Abschnitten des Dünndarms und auch an anderen Stellen des Darmschlauches.«

Alle die entzündlichen Herde, in welchen Organen sie auch lokalisiert sind, haben stets denselben für die Lymphogranulomatose charakteristischen und spezifischen histologischen Befund.

Mikroskopischer Befund.

Massgebend für die mikroskopische Anatomie sind auch heute noch die Ergebnisse der Sternberg'schen Untersuchungen aus dem Jahre 1898.

Im Prinzip liegt der Lymphogranulomatose ein Ersatz des lymphatischen Gewebes durch ein entzündliches Granulationsgewebe zu Grunde.

Für die Beschaffenheit dieses Granulationsgewebes lässt sich ein für alle Fälle gültiges Schema nicht finden.

Zu Beginn der Erkrankung sind die Veränderungen »einfach entzündlicher Natur«; (Lubarsch Berl. klin. Wochenschrift 1918) man spricht von einem hyperplastischen Vorstadium, von einem Sinuskatarrh.

»Im ausgebildeten Zustande frappiert die enorme Mannigfaltigkeit und das regellose Durcheinander der Zellformen eines zunächst in herdförmigen Knötchen angeordneten Granulationsgewebes.« (Kaufmann Lehrbuch der spez. pathol. Anatomie)

Unter den verschiedenartigen Zellen sind besonders auffällig die sog. Sternberg'schen Riesenzellen. Es sind das »grosse, protoplasmareiche Zellen mit grossem, zackigem, geweihartigem oder gelapptem chromatinreichem Kerne«, (Kaufmann Lehrbuch der spez. pathol. Anatomie) die in wechselnder Menge meistens aber sehr zahlreich sich in dem entzündlichen Gewebe finden.

Ausserdem erkennt man grosse und kleine Lymphocyten, ferner »protoplasmareiche den Epitheloidzellen der Tuberkel entsprechende Formen, die teils Fibroplasten, teils Abkömmlinge von Lymphgefässendothelien sind«. Lubarsch Ueber Lymphogranulomatose Berl. kl. Wochenschrift 1918.

Schliesslich liegen in den Randteilen oft in sehr grosser Zahl eosinophil gekörnte Rundzellen, die am reichlichsten in den frischen Fällen vorhanden sind, später spärlich vorkommen oder gänzlich fehlen. Vereinzelt sind auch Plasmazellen nachweisbar.

Ausgesprochen stark ist die Neigung des entzündlichen Gewebes zur Bindegewebsneubildung mit nachfolgender Schrumpfung. Diese Eigenschaft zeigt sich voll ausgeprägt besonders in den harten Drüsen, aber auch die noch weichen Lymphdrüsen lassen bei van Gieson Färbung viele kollagene Fasern erkennen, die allmählich in hyaline Balken übergehen.

Im weiteren Verlaufe stellen sich degenerative Veränderungen ein, es kommt zur Nekrosebildung. Diese Nekrosen, die eine gewisse Aehnlichkeit mit der tuberkulösen Verkäsung haben, lassen sich scharf von dieser trennen. Wir finden keine »gestaltlose, körnige Masse, wie bei den Tuberkeln, sondern die Umrisse des Gewebes sind noch deutlich zu erkennen und die Absterbeerscheinungen bestehen lediglich im Schwund des Kernchromatins mit schliesslicher Kernauflösung.« (Lubarsch Berl. kl. Wochenschrift 1918.)

Aetiologie.

Bevor die Erörterung über die Aetiologie der Lymphogranulamatosis folgt, möchte ich ein Schema anführen, das in übersichtlicher Form die aus verschiedenen Ursachen entstandenen Lymphdrüsenschwellungen ordnet.

Es stammt von Ceelen und Rabinowitsch. Diese unterscheiden

I. Leukaemische Lymphdrüsenschwellungen
   1. lymphatische,
   2. myeloische,
   3. thymische Schwellungen.

II. Aleukaemische Schwellungen
   1. hyperplastische Form
      A) malignes Lymphom
         a) generalisiert (alte Cohnheim'sche Pseudoleukaemie)
         b) lokalisiert (=Kundrat'sches Lymphosarkom)
      B) Myelom
   2. chronisch-entzündliche Form (=Lymphogranulomatosis =früher Hodgkin)
      a) generalisiert
      b) lokalisiert
   3. spezifische Form (Tuberkulose, Lues)

Wir sehen hier die Lymphogranulomatosis als chronische Entzündung angeführt, und diese Auffassung ist auch heute wohl die herrschende. In manchen Fällen mag auch dem Geübten die Lymphogranulomatosis als Tumor imponieren, namentlich dann, wenn es durch periadenitische Verwachsungen zur Bildung grosser Lymphdrüsenpakete kam oder, wenn durch Fortleitung der Entzündung auf Nachbarorgane ein

Durchbruch der Lymphome mit infiltrierendem Wachstum vorgetäuscht wurde; verstärkt wird der Verdacht einer bösartigen Geschwulst noch dann, falls zu gleicher Zeit sich grosse Knoten in der Leber, in der Milz und anderen Organen finden lassen, die als Metastasen gedeutet werden können. Doch auch mikroskopisch kann in Einzelpräparaten der Reichtum des Gewebes an grossen Zellen unbedingt an Tumor erinnern; immer aber ist es möglich, den Prozess als spezifisches Entzündungsgewebe zu differenzieren.

So hat man denn auch heute die Ansicht, die Lymphogranulomatosis sei eine Neubildung, wie dieses vor allem durch Dietrich eine Zeitlang nachdrücklichst vertreten wurde, fast allgemein aufgegeben.

Lediglich Tsunoda hält die Behauptung aufrecht, dass es sich um eine Art primärer Geschwulst des lymphatischen Gewebes mit Metastasen in verschiedenen inneren Organen handelt. Er stützt sich dabei auf einen Fall von Lymphogranulomatosis, bei dem er nur in den Lebergefässen histologisch Granulomzellen gefunden haben soll, die nur durch Verschleppung, also metastatisch, dorthin gelangen konnten. Ein ähnlicher Befund konnte von anderer Seite bisher nicht gemacht werden.

Orth zählt die Erkrankung den Haemoblastosen zu und auch Borst schreibt in seiner pathologischen Histologie: »Die Lymphogranulomatosis ist als eine besondere Form der Tuberkulose aufgefasst werden. Es spricht sehr viel dagegen, und es ist wahrscheinlicher, dass eine Krankheit sui generis vorliegt, eine Krankheit die den Haemoblastosen zugehört, also jenen Allgemeinerkrankungen, die neben Veränderungen in der Zusammensetzung des strömenden Blutes, Wucherungsvorgänge in den Blutbildungsstätten aufweisen.« (Borst pathol. Anatomie)

Eine toxische Aetiologie vermutete Longcope, der sich auf Flexner's Arbeiten über »Lymphotoxie und Myelotoxic-Intoxikation« stützte. Ebenso glaubt Bierich für die Entstehung der Lymphogranulomatosis spezifische Eiweissabbauprodukte verantwortlich machen zu müssen. Diese Abbauprodukte sollen als blutfremde Eiweisskörper einen anaphylaktischen Symptomenkomplex bedingen.

Alle diese Ansichten haben aber so gut wie gar keinen Anklang gefunden. Die Lymphogranulomatosis als Infektionskrankheit ist durchweg anerkannt, nur über die Erreger dieser eigenartigen Krankheit ist man sich noch nicht einig geworden. Wenn man von Beobachtungen absieht, die mehr oder weniger Einzelbeobachtungen blieben und auf die ich noch später eingehe, so steht auch heute genau wie vor 30 Jahren die Frage der tuberkulösen Aetiologie im Mittelpunkte der Diskussion.

Schon in seiner ersten Mitteilung vertrat Sternberg die Ansicht, dass die Lymphogranulomatosis durch Tuberkelbazillen hervorgerufen würde, und er veröffentlichte seine Untersuchungsergebnisse auch unter dem Titel »Ueber eine eigenartige unter dem Bilde der Pseudoleukaemie verlaufende Tuberkulose des lymphatischen Apparates«. Er stützte sich dabei auf die Tatsache, dass in der Mehrzahl der untersuchten Fälle (10 unter 15) neben dem spezifischen Granulationsgewebe auch typische tuberkulöse Veränderungen sich fanden. Auch konnte er in dem lymphogranulomatösen Gewebe vereinzelt Tuberkelbazillen nachweisen, wenn dieses auch nur in den mit Tuberkulose komplizierten Fällen möglich war. Als pathogenetische Erklärung für die Entstehung dieses eigenartigen Granulationsgewebes führte er entweder eine gesteigerte Widerstandsfähigkeit des infizierten Organismus oder aber eine verminderte

Virulenz des Erregers an, ohne sich zunächst für eine dieser Erklärungen zu entscheiden. Dieser Standpunkt der tuberkulösen Aetiologie fand bald lebhaften Widerspruch.

Eine Reihe von Autoren vermisste nämlich die Kombination tuberkulöser Prozesse mit Lymphogranulomatosis. Anderen gelang der Nachweis von Tuberkelbazillen nicht, und schliesslich wollte es anfänglich nich glücken, experimentell im Tierversuche durch Uebertragung von lymphogranulomatösem Gewebe Tuberkulose zu erzeugen. Die Annahme der tuberkulösen Entstehung verlor so sehr an Anhängern, dass selbst Sternberg seine Ansicht änderte und erklärte, dass seine Auffassung, die Lymphogranulomatosis sei eine eigenartige Tuberkulose, zu weitgehend sei.

Doch glaubt er auch heute noch bei der Mehrzahl der Fälle an einen Zusammenhang mit Tuberkulose.

Im Jahre 1909 erfolgte dann der Nachweis der sog. Fraenkel-Much'schen Granula.

In zahlreichen Untersuchungen konnten Fraenkel und Much »antiforminfeste, grambeständige, nicht säurefeste Keime feststellen, die in den lymphogranulomatösen Krankheitsherden teils im Stäbchenverband zusammenlagen, teils sich als gröbere oder feinere Körnchen darstellten.« (Fraenkel: Die Lymphogranulomatose).

Morphologisch verhielten sich diese Gebilde wie die von Much beschriebenen granulären Formen des Tuberkelbazillus, von denen sie sich nicht unterscheiden lassen. Zunächst gelang der Nachweis dieser Granula keineswegs in allen Fällen. Doch bestätigten eine grosse Zahl von Autoren diese Befunde, so Meyer, Jacobsthal, Simmonds, Hirschfeld, Beumelburg, de Jong, Kusunoki, sodass das Vorhandensein dieser Granula ausser Zweifel steht.

Kusunoki, der unter Kaufmann an 16 Fällen die Angaben von Fraenkel und Much nachprüfte, fand in allen Fällen »sowohl in Schnittpräparaten als auch im Antiforminsediment in dem typisch granulomatös veränderten Organmaterial nicht säurefeste, grampositive, granulierte Stäbchen«. (Kusunoki Zur Aetiologie der Lymphomatosis granulomatosa.)

Sollte die Vermutung von Fraenkel und Much, dass es sich bei dem gefundenen Erreger tatsächlich um den granulierten Typus des Tuberkelbazillus handele, eine Bestätigung erfahren, so konnte ein Beweis nur auf experimentellem Wege gelingen.

Als erster berichtet Lichtenstein über positiv verlaufene Befunde. Er konnte in einer grösseren Versuchsreihe durch Ueberimpfung von Milzstückchen eines Falles von Lymphogranulomatose, der mit gewöhnlicher Tuberkulose kompliziert war, beim Meerschweinchen ausser tuberkulösen Veränderungen typisches lymphogranulomatöses Gewebe beobachten.

Zusammen mit Kling ausgeführte Impfversuche, bei denen Tuberkelbazillen vom Typus humanus verwandt wurden, ergaben bei 14 von 45 Meerschweinchen lymphogranulomatöse Veränderungen. Diese Ergebnisse wurden aber ausserordentlich skeptisch aufgenommen.

Aber ein so vorzüglicher Kenner der Tuberkulose wie Baumgarten berichtet in der Münchener Medizinischen Wochenschrift 1914 Nr. 28: »Ich aber kann das Lichtenstein'sche Resultat bestätigen. Bei Infektionsexperimenten an Meerschweinchen mit fallenden Mengen von Tuberkelbazillen, die Herr Sasaki aus Japan im vergangenen Wintersemester im hiesigen pathologischen Institut anstellte, hat sich ergeben, dass die mit minimalen Mengen von Bazillen eines virulenten Bazillenstammes geimpften Meerschweinchen an einer Tuberkulose protrahierten Verlaufes erkrankten,

deren Produkte mak o- und mikroskopisch an Identität grenzende Aehnlichkeit mit jenen häufigen Fällen von Lymphogranulomatose darboten, in welchen die Granulomstruktur mit der typischen Tuberkelstruktur verbunden ist. Es fanden sich in den Präparaten auch viele Uebergänge zwischen den beiden Strukturformen, und die spezifischen Bazillen waren in der einen wie in der anderen Gewebsform enthalten. Ich hege daher jetzt keinen Zweifel mehr an der ursprünglichen Faltauf-Sternberg'schen Ansicht, dass wir es bei der in Rede stehenden Erkrankung des lymphatischen Apparates mit einer eigenartigen Tuberkulose desselben zu tun haben.«

In einer Reihe von Fällen gelang es ferner durch Verimpfung lymphogranulomatösen Materials, bei dem durch genaueste mikroskopische Untersuchung eine Tuberkulose ausgeschlossen werden konnte, bei dem Versuchstiere eine chronische Tuberkulose hervorzurufen. Das erzielte z. B. Weinberg. Denselben Erfolg hatte Meyer. Fraenkel konnte zuletzt 1913 in zwei Fällen von reiner nicht mit Tuberkulose komplizierter Lymphogranulomatosis bei Verimpfung grösserer mittels Antiformin aufgelöster Mengen lymphogranulomatösen Gewebes in die Bauchhöhle von Versuchstieren (Hunde Kaninchen, Affen, Meerschweinchen) nur beim Meerschweinchen »eine in 3 Monaten tödlich verlaufene Erkrankung« feststellen.

»Die Sektion der Tiere ergab neben ausgesprochenen tuberkulösen, schon makroskopisch als solche erkennbaren Herden in Milz, Leber, substernalen Lymphdrüsen und Lungen die Anwesenheit auffallend derber, marmorweisser, bis kirschkerngrosser Geschwülste.« (Fraenkel Die Lymphogranulomatose).

Bei der histologischen Untersuchung der Lymphknoten fand er dann »ausser echt tuberkulösen, umschriebenen Knötchen, namentlich am Rand mehr

gleichmässig verbreitete, durch den Reichtum an Riesenzellen von nicht Langhans'schen Typus, sowie durch ein fasserreiches Zwischengewebe ausgezeichnete Veränderungen, die durchaus an die in lymphogranulomatösen vorkommenden erinnerten.« (Fraenkel Die Lymphogranulomatose). In dem erkrankten Gewebe gelang Fraenkel der Nachweis von spärlichen säurefesten Stäbchen und ganz vereinzelt auch von Bazillen der granulären Form.

Wenn auch die Annahme eine tuberkulösen Entstehung der Lymphogranulomatose durch diese positiv ausgegangenen experimentellen Untertuchungen sehr wesentlich gestützt wurde, so fehlt es auch heute nicht an gegnerischen Stimmen.

Namentlich Ceelen und Rabinowitsch glauben auf Grund ihrer negativ verlaufenen Untersuchungsergebnisse die Lymphogranulomatose als Tuberkulose ablehnen zu müssen. Sie glauben nicht, das die Fraenkel-Much'schen Granula eine Bedeutung für die Entstehung der Lymphogranulomatose haben, meinen aber doch, dass der vermutliche Erreger der Lymphogranulomatose den Tuberkelbazillen nahe steht

Lubarsch will die tuberkulöse Aetiologie nicht völlig ablehnen, hält sie aber für wenig wahrscheinlich.

Auch Aschoff hält einen ablehnenden Standpunkt ein. Er konnte sich bisher nicht davon überzeugen, dass stets säurefeste Bazillen vorhanden waren.

Einen besonderen Standpunkt bezüglich der Entstehung der Lymphogranulomatose nimmt Benda ein. Er glaubt zwar auch, dass diese Erkrankung zweifellos durch Infektion zustande kommt, im Gegensatz zu allen übrigen Autoren aber lehnt er ein einheitliches Virus ab. Er nimmt an, dass die betreffenden Gewebsveränderungen durch »die modifizierten oder abgeschwächten Toxine verschiedener Infektionserre-

ger« hervorgerufen werden können. Als Beispiele nennt er Tuberkelbazillen, andere säurefeste, den Tuberkelbazillen nahe stehende Arten wie Lepra, Staphylococcen, möglicherweise auch Spirochaeten.

Für eine Infektion durch Spirochaeta pallida trat Löwenbach ein. Er untersuchte einen 24 jährigen Mann, bei dem 7 Jahre post infektionem eine Achseldrüsenschwellung rechts aufgetreten war. Die histologische Untersuchung dieser Drüsen ergab ein Granulationsgewebe, das dem der Lymphogranulomatosis entsprach. Da eine sichere luetische Infektion vorlag, so glaubte Löwenbach, dass die Lues für diese entzündlichen Veränderungen verantwortlich gemacht werden könnte.

Eine Bestätigung dieser Ansicht aber erfolgte von anderer Seite nicht; im Gegenteil konnte Kawat ure in einem analogen Fall klar legen, dass bei einem Syphilitiker, der ebenfalls mit Lymphdrüsenschwellungen erkrankte und bei dem auch histologisch das Bild der Lymphogranulomatosis vorlag, trotz genauester Untersuchung sämtliche Organe keine Spirochaeten gefunden wurden.

Ueber ein Virus, das den diphtheroiden Keimen nahe stehen soll, berichteten Banting und Yates. Sie züchteten einen als Bakterium Hodgkin bezeichneten Erreger, mit dem sie bei Affen durch Impfung eine der menschlichen Lymphogranulomatose ähnliche Erkrankung hervorgerufen haben sollen.

Corynebakterien sind von mehreren Autoren als Erreger angenommen worden. Negri und Miremet züchteten in zwei Fällen von Lymphogranulomatosis in Gelatine wachsende Keime, die als Coryne gedeutet wurden.

Auch Verploegh und Kehrer konnten diese Keime, die für Tiere nicht pathogen waren, in 5 Fällen nachweisen.

Ebenso gelang es Grumbach in 8 sicheren lymphogranulomatösen Erkrankungen durch Blutkultur ein in allen Untersurhungen morphologisch und biologisch gleiches Virus zu finden, das er in die Klasse der Corynebakterien einreihte. Die Kulturen wurden bei diesen Versuchen in der Phase eines akuten Schubes angesetzt. Tierimpfungen mit diesem gefundenen Erreger hatten zwar eine chronische Entzündung zur Folge, doch war bei der histologischen Untersuchung mit Sicherheit lymphogranulomatöses Gewebe nicht zu erkennen.

In jüngster Zeit brachten Kuczinski und Hauck andere Gesichtspunkte. Sie gingen von der Annahme aus, dass die sog. Sternberg'sche Riesenzellen besondere Aufgaben zu erfüllen hätten, dass sie »zur eigentlichen Ursache des Granuloms in funktioneller Beziehung stehen.« (Kuczinski und Hauck: Zur Pathogenese der Lymphogranulomatosis). Die genannten Forscher hielten diese Riesenzellen für Viruszellen, die in sich den gesuchten Erreger beherbergten, und in denen sie den spezifischen Keim zu finden hofften. Sie beschrieben dann auch »sehr unregelmässige, geschwungene oder geknickte, auch vielfach perlschnurartig gekörnte, fädige Strukturen«, (Kuczinski und Hauck: Zur Pathogenese der Lymphogranulomatosis) die im Protoplasma frisch infizierter Zellen gelegen seien. Diese Gebilde wurden von Kuczinski und Hauck als echte Parasiten angesehen, und sie glaubten an eine »neuartige Pilzinfektion, die zwischen der Tuberkulose und klassischen Aktinomykose die Mitte halten.« (Kuczinski und Haukc: Zur Pathogenese der Lympogranulomatosis).

Sternberg und Kawatsure prüften diese Angaben an Hand von 16 Fällen nach und sig kamen auf Grund ihrer Befunde zu der Ueberzeugung, »dass die in Betracht kommenden Gebilde nicht als Parasiten ange-

sehen und nicht im entferntesten als Beweis betrachtet werden dürfen, dass ein Strahlenpilz der Erreger der Lymphogranulomatosis sei«. (Kawatsure Shigi: Zur Aetiologie der Lymphogranulomatosis).

Die Lymphogranulomatosis ist nach dieser Darstellung ein klinisch mit Einschränkung, pathologisch-anatomisch aber absolut sicher abgrenzendes Krankheitsbild.

Eine einheitliche aetiologische Klärung dieser merkwürdigen Erkrankung ist leider bis heute noch nicht erfolgt. Die grösste Wahrscheinlichkeit hat noch immer die Auffassung, dass ein Zusammenhang der Lymphogranulomatose mit der Tuberkulose besteht.

Literatur:

Aschoff: Pathologische Anatomie 5. Aufl.
Baumgarten: Ueber das Verhältnis der Lymphogranulomatosis zur Tuberkulose. Münchener med. Wochenschrift 1914 Nr. 28.
Borst: Pathologische Histologie 1922.
Conradi Erich: Beitrag zur Pathogenese und Aetiologie der Lymphogranulomatosis. Festschrift zur Feier des 10jährigen Bestehens der Akademie für praktische Medizin Köln 1915.
Dietrich: Ueber granulomartiges Sarkom der Lymphdrüsen. Deutsche med. Wochenschrift 1908 Nr. 28.
Fabian: Die Lymphogranulomatose (Sammelreferat) Zentralblatt für allg. Pathologie 1911 Bd. 22.
Fraenkel: Ueber die sog. Hodgkin'sche Krankheit. Deutsche med. Wochenschrift 1912 Nr. 14.
Fraenkel u. Much: Ueber Lymphogranulomatose. Berliner klin. Wochenschrift 1918 Nr. 14.
Fraenkel: Die Lymphogranulomatose. Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie. Herausg. von Henke und Lubarsch Bd. I
Grumbach: Experimentelle Studien über die Aetiologie der Lymphogranulomatose. Frankfurter Zeitschrift für Pathologie Bd. 31. 1925.
Gulecke, Pentzold und Stintzing: Handbuch der gesamten Therapie. 5. u. 6. Aufl.
Hirschfeld: Ueber den gegenwärtigen Stand der Frage nach der Aetiologie der Lymphogranulomatose. Folia haematol. Archiv 1913 Bd. 15.
Josslin de Jong: Beitrag zur Kenntnis der primären isolierten Lymphogranulomatosis des Darmes. Frankfurter Zeitschrift für Pathologie, Bd. 31 1926.

Kawatsure Shugi: Zur Aetiologie d. Lymphogranulomatose. Frankfurter Zeitschrift für Pathologie, Bd. 31 1925.

Kusunoki: Zur Aetiologie der Lyphomatosis granulomatosa. Virchow Archiv Bd. 215.

Kuczinski und Hauck: Zur Pathogenese der Lymphogranulomatosis. Zeitschrift für klinische Medizin, Bd. 99 S. 102.

Kraus: Ueber Lymphogranulomatosis. Berl. klin. Wochenschrift 1918 Nr. 30.

Kaufmann: Lehrbuch der speziellen pathologischen Anatomie.

Lubarsch: Ueber Lymphogranulomatosis. Berl. klin. Wochenschrift 1918 Nr. 30.

Lange, Max: Zur Lymphogranulomatose des Darmes, Frankfurter Zeitschrift für Pathologie, Bd. 31 1925.

Lichtenstein: Untersuchungen über die Aetiologie der Lymphogranulomatose (Sternberg) Frankfurter Zeitschrift für Pathologie, Bd. 24.

Lichtenstein: Pseudoleukaemie und Tuberkulose. Virchow Archiv für path. Anatomie Bd. 202.

Matthes: Differentialdiagnose innerer Krankheiten. 5. Aufl.

Meyer: Ueber den gegenwärtigen Stand unserer Kenntnisse des malignen Granuloms mit besonderer Berücksichtigung der Aetiologie derselben. Fol. haemat. 1913 Bd. 31.

Meyer: Zur Aetiologie des malignen Granuloms. Berl. klin. Wochenschrift, 1912 Nr. 31.

Naegeli: Blutkrankheiten und Blutdiagnostik 1923.

Prösch er und White: Ueber das Vorkommen der Spirochäten bei pseudoleukaemischer Lymphdrüsenhyperplasie. Münchener med. Wochenschrift 1907 S. 1868.

Ribbert-Mönckeberg: Lehrbuch der Pathologie.
Sternberg: Die Lymphogranulomatose. Klinische Wochenschrift 1915 Nr. 22.
Steiger: Beobachtungen und experimentelle Studien bei 8 Fällen von malignen Granulom. Zeitschrift für klinische Medizin 1914 Bd. 73.
Stich er: Sitzungsbericht der freien Vereinigung der Berl Chirurgen. Deutsche med. Wochenschrift 1910 Nr. 31.
H. Schalong: Lymphogranulomatose und Amyloidose. Virchow Archiv f. path. Anatomie Bd. 257 1925.
Sussig: Zur Kenntnis der instetinalen Form der Lymphogranulomatose. Med. Klinik 1924 Nr. 13.
Strümpell: Lehrbuch der inneren Krankheiten. 25. Aufl.
Schlagenhaufer: Beiträge zur path. Anatomie des Magendarmkanals. Virchow Archiv f. path. Anatomie Bd. 227 1919.
Tsunoda: Ueber einen Fall von aleukaemischen malignen Lymphom mit besonderen Leberveränderungen. Virchow Archiv Bd. 204.
Virchow: Die krankhaften Geschwülste. Bd. 2.
Wetterer: Handbuch der Röntgen- und Radiumtherapie.
M. S. Zypkin: Pseudoleukaemie, Lymphosarkomatose, Lymphogranulomatose und die gegenwärtigen Beziehungen. Folia haematol. Bd. 32.

Lebenslauf.

Als Sohn des Uhrmachermeisters Johann Martens wurde ich Leo Otto Martens am 29. Mai 1903 zu Weeze Kreis Geldern geboren. Nach Besuch des Progymnasiums in Geldern und des Gymnasiums in Kempen bestand ich in Kempen 1922 die Reifeprüfung.

Ich studierte Medizin an den Universitäten Bonn, Münster Freiburg und Bonn. In Münster bestand ich Herbst 1924 die ärztliche Vorprüfung und in Bonn am 28. Juni 1927 das medizinische Staatsexamen.